

# 分子胶在蛋白质类药物研发中的应用

陈紫昕 刘祚铭 石欣雨 陈小静 王倩 王子豪 张红艳<sup>[通讯作者]</sup>

(沈阳药科大学 110016)

**摘要:** 蛋白质类药物是目前医药领域一种特别重要的药物, 蛋白质之间的相互作用是一种特别重要的机制。靶向嵌合蛋白水解技术可以诱导靶向蛋白水解, 但是很多的 PROTAC 抑制剂不是通过靶向蛋白的降解而发挥作用的。在最近几年的研究中, 人们发现了分子胶作用机制。该技术目前属于前沿技术, 没有进行大规模的应用, 本文为大家综述了分子胶在蛋白质类药物研发中的应用, 向大家阐述这一最新生命科学技术。

**关键词:** 分子胶, 靶向嵌合蛋白水解技术, 蛋白质药物的研发

**【Abstract】** Protein medicine is one of the most important kind of pharmacy nowadays, and the interaction between different proteins is an important mechanism. Proteolysis targeting chimeric (PROTAC) can lead to the proteolysis with great application and effects. However, we found that many PROTAC inhibitors don't make an effect by proteolysis. Through continuous experiments and conclusion, people found Molecule Glue. Now Molecular Glue is at scientific research phase, not be used widely. The essay summarizes the theory of Molecular Glue and the process of scientific research at the present.

## 1. 关于分子胶的学术背景介绍

### 1.1 分子胶的概述

分子胶是一种诱导接近的小分子, 可以对各种生物过程进行精确的时间控制, 例如信号转导、转录、染色质调节以及蛋白质折叠、定位和降解<sup>[1]</sup>。最早关于药物诱导蛋白质降解的技术是靶向嵌合蛋白水解技术 (proteolysis targeting chimeric, PROTAC)。靶向蛋白结合配体可以识别小分子蛋白的抑制剂, E3 连接酶配体可以连接蛋白质的降解体系一个假定的 PROTAC 分子既可以作为真正的 PROTAC 降解剂, 结合并降解靶蛋白, 同时也可以作为分子胶。MG-277 可以发挥分子胶水的作用, 与 PROTACMDM2 降解剂相比, MG-277 可以表现出较弱的 MDM2 抑制作用, 不能激活 p53, 但可以有效地诱导 GSPT1 降解。<sup>[2]</sup>但后来人们渐渐发现很多的 PROTAC 抑制剂不是通过靶向蛋白的降解而发挥作用的, 在经过了不断的试验数据的总结, 人们渐渐地提出来了分子胶的概念。

### 1.2 分子胶技术的作用机理

分子胶是一类能够介导蛋白质-蛋白质相互作用的小分子化合物, 是一种借助于泛素连接酶的小分子蛋白降解剂, 当其中一个蛋白质分子为泛素连接酶时, 另一个蛋白质可以发生泛素修饰, 进一步发生蛋白质的降解。在这个过程中, 泛素蛋白会贴在靶蛋白上, 将其标志位缺陷蛋白, 从而诱导靶蛋白的降解。目前泛素蛋白降解是一项重要的药物诱导蛋白质降解的策略, 而分子胶水技术就是利用了这样的策略。分子胶水技术是一种新型的技术, 目前临床阶段的药物很少, 并且发现都具有偶然性, 相关药物的研发不具有规律性。

### 3. 分子胶技术在生命科学领域的应用

DNA 具有识别互补序列的能力, 因此被认为是一种具有极强分子识别能力的功能性材料。近些年, 科研工作者们逐渐设计出众多基于 DNA 纳米制造技术的功能结构<sup>[3]</sup>。而通过 DNA 分子胶控制 DNA 杂交过程, 就是控制和调节这些功能的手段之一, 该方法不需要对 DNA 本身进行任何化学修饰, 且不会产生废弃 DNA, 具有明显优势。错配结合配体 (MBL, mismatch binding ligand) 就是一种能够与错配碱基对选择性结合, 进而控制 DNA 杂交的小分子物质<sup>[4]</sup>。

同时, 部分旋光性聚合物可以作为两种与之相反构型的旋光性聚合物的“构型或螺旋型分子胶”。有实验证明, L-构型的聚 2-羟基丁酸 (L-P2HB) 能够吸引 D-构型的聚乳酸 (D-PLA) 和 D-构型的聚 2-羟基-3-甲基丁酸 (D-P2H3MB), 并促进 D-构型的 D-PLA 和 D-P2H3MB 共结晶形成三元立体复合晶体。这种性质增加了聚合物组合的自由度, 有助于设计具有更多样的物理性能、生物降解率和生物可降解聚合物行为的聚合物复合材料<sup>[5]</sup>。

分子胶可以作为载体, 有效将 Casp-3 转运到细胞中。<sup>16</sup>Glue 等部分特定种类分子胶可以与 Casp-3 紧密结合, 穿透质膜直接将 Casp-3 运送到细胞质中。另一方面, 借助分子胶可以实现选择性诱导细胞凋亡的目的。双光子近红外光可以穿透深层组织<sup>[6]</sup>, 将被照

射细胞内的 Casp-3 与分子胶连接处切断, <sup>16</sup>Glue/Casp-3 复合物裂解, 释放出 Casp-3<sup>[7]</sup>, 诱导细胞凋亡。因此分子胶技术可以尝试在肿瘤治疗方面发挥作用。

### 4. 常见的两种分子胶水应用实例

分子胶水在沙利度胺类药物、芳基磺胺类药物中发挥了作用, 我们通过对近几年的文献进行整理发现沙利度胺类药物、芳基磺胺类药物的作用机制是分子胶途径, 而非传统意义上的 PROTAC 技术。分子胶化合物, 是在泛素酶存在的情况下, 通过调节蛋白质-蛋白质之间的相互作用, 从而诱导蛋白质的降解。复旦大学团队通过研究找到了一种小分子 ATTEC, 该分子可以和 LC3 等致病蛋白, 然后将致病蛋白·通过自噬小体进行降解, 从而开发治疗亨廷顿病的药物。

沙利度胺类抗癌药物也是分子胶水的一个重要应用, 该类物质可以通过蛋白质的泛素化使 IKZF1 和 LKZF3 进行降解。芳基磺胺类药物也是分子胶降解剂类的药物。

Mikořaj Stabicki 等人通过实验发现 CR8-a 细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制剂可以发挥分子胶水的作用机制。CDK 结合形式的 CR8 有一个溶剂暴露的吡啶基部分, 诱导 CDK12-cyclin K 和 CUL4 接合蛋白 DDB1 之间形成复合物, 绕过底物受体的需求, 提出 cyclin K 进行泛素化和降解。<sup>[8]</sup>最新的研究发现 CDK12 可以作为与 PARP 抑制剂联合治疗 BRCA-突变的三阴性乳腺癌的一个可行性靶点。当 CDK12 和 DDB1 结合的时候, cyclin K 被泛素化降解, 但是却并不与 E3 连接酶直接结合。<sup>[9]</sup>

### 4. 结语

分子胶技术是一种不通过直接靶向降解的作用机制, 因此可以在蛋白质类药物研发中发挥重要的作用。分子胶的作用机制非常方便, 当 A 蛋白为泛素连接酶时, 分子胶水可以调控蛋白质 B 发生泛素化修饰, 进一步发生蛋白质的靶向降解, 然而在这个过程中蛋白质 A 和蛋白质 B 没有发生直接的接触。因此我们可以认为分子胶在发挥一个桥梁作用, 可以将两个不能直接相互作用的蛋白质。因此, 我们可以进行猜想, 分子胶技术是不同蛋白质直接的关联靶点, 通过调节分子胶可以同时作用在两个蛋白质上面, 因此对于蛋白质的结构有着重要的作用。同时, 分子胶技术也可以用来开发治疗肿瘤的相关药物靶点, 我们相信随着科学的进步, 未来分子胶技术不会只停留在科研阶段, 一定可以被广泛应用于疾病的治疗。

### 参考文献

- [1] Stanton, B.Z., 2018. Chemically induced proximity in biology and medicine. *Science*
- [2] Simple Structural Modifications Converting a Bona Fide MDM2 PROTAC Degradator into a Molecular Glue Molecule: A Cautionary Tale in the Design of PROTAC Degradators Jiuling Yang, Yangbing Li, Angelo Aguilar, Zhaomin Liu, Chao-Yie Yang, and Shaomeng Wang J. Med.

(下转第 114 页)

(上接第 93 页)

Chem., Just Accepted Manuscript • DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00846 • Publication Date (Web): 27 Sep 2019

[3] N.C. Seeman, Nature, 2003, 421, 427–431.

[4] Eugen Stulz, Guido Clever, Mitsuhiro Shionoya and Chengde Mao. Advances in DNA-based nanotechnology themed issue Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 5718 – 5729.

[5] Hideto Tsuji, Soma Noda, Takayuki Kimura, Tadashi Sobue & Yuki Arakawa. Configurational Molecular Glue: One Optically Active Polymer Attracts Two Oppositely Configured Optically Active Polymers. Scientific Reports, 2017, 7, 45170 – 45181

[6] Shanmugam, V.; Selvakumar, S.; Yeh, C.-S. Near-Infrared Light-responsive Nanomaterials in Cancer Therapeutics. Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 6254 – 6287

[7] Furuta, T.; Wang, S. S.-H.; Dantzker, J. L.; Dore, T. M.; Bybee,

W. J.; Callaway, E. M.; Denk, W.; Tsien, R. Y. Brominated 7-Hydroxycoumarin-4-ylmethyls: Photolabile Protecting Groups with Biologically Useful Cross-Sections for Two Photon Photolysis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999, 96, 1193 – 1200.

[8] The CDK inhibitor CR8 acts as a molecular glue degrader that depletes cyclin K, Mikołaj Słabicki<sup>1,2,3,15</sup>, Zuzanna Kozicka<sup>4,5,15</sup>, Georg Petzold<sup>4,15</sup>, Yen-Der Li<sup>1,2,6</sup>, Manisha Manojkumar<sup>1,2,3</sup>, Richard D. Bunker<sup>4,14</sup>, Katherine A. Donovan<sup>7,8</sup>, Quinlan L. Sievers<sup>1,2</sup>, Jonas Koeppl<sup>1,2,3</sup>, Dakota Suchyta<sup>4,5</sup>, Adam S. Sperling<sup>1,2</sup>, Emma C. Fink<sup>1,2</sup>, Jessica A. Gasser<sup>1,2</sup>, Li R. Wang<sup>1</sup>, Steven M. Corsello<sup>1,2</sup>, Rob S. Sellar<sup>1,2,9</sup>, Max Jan<sup>1,2</sup>, Dennis Gillingham<sup>5</sup>, Claudia Scholl<sup>10</sup>, Stefan Fröhling<sup>3,11</sup>, Todd R. Golub<sup>1,12,13</sup>, Eric S. Fischer<sup>7,8</sup>, Nicolas H. Thomä<sup>4</sup> & Benjamin L. Ebert<sup>1,2,13</sup>

[9] PROTAC Compatibilities, Degrading Cell-Surface Receptors, and the Sticky Problem of Finding a Molecular Glue, Conghe Tian<sup>6a</sup> and Kevin Burgess<sup>7a</sup>, ChemMedChem